

**A propos de trois observations
de mésothéliomes pleuraux révélés par
un pneumothorax spontané récidivant.**

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE
PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

LE 28 NOVEMBRE 1973

PAR

Jean MEDELLI

Président du jury : M. le Professeur LEVI-VALENSI
Juges : M. le Professeur BERNASCONI
: M. le Professeur PIETRI
: M. le Professeur BAILLET



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545911_0005

**A propos de trois observations
de mésothéliomes pleuraux révélés par
un pneumothorax spontané récidivant.**

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE
PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

LE 28 NOVEMBRE 1973

PAR

Jean MEDELLI

Président du jury : M. le Professeur LEVI-VALENSI

Juges : M. le Professeur BERNASCONI

: M. le Professeur PIETRI

: M. le Professeur BAILLET

A MON PERE,

A MA MERE,

qui furent à l'origine de ma vocation,
qu'ils recueillent de ce travail l'expression de
ma profonde affection.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE,

Monsieur le Professeur LEVI VALENSI
Professeur sans Chaire de Pneumophtisiologie
Médecin des Hôpitaux, Maître de Conférence
Chef de Service
Croix de la valeur Militaire

Vous nous faites le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.

Veuillez trouver ici le témoignage de
notre gratitude et de notre plus profond respect.

A NOTRE JUGE,

Monsieur le Professeur P. BERNASCONI
Professeur de Pathologie Interne,
Médecin des Hôpitaux,
Doyen de la Faculté
Croix de Guerre 1939-1945,
Chevalier des Palmes Académiques.

Votre présence au sein de ce jury
nous honore.

Nous avons été sensible à la grande
bienveillance que vous nous avez toujours
témoignée.

Soyez assuré, Cher Maître, de notre
reconnaissance et de notre profond respect.

A NOTRE JUGE

Monsieur le Professeur J. PIETRI
Professeur Agrégé à la Faculté
Chirurgien des Hôpitaux

Vous nous faites l'honneur de bien
vouloir juger ce travail.

Nous vous en remercions vivement
et nous vous prions de croire à notre plus
profond respect.

A NOTRE JUGE

Monsieur le Professeur J. BAILLET,
Maître de Conférence,
Agrégé de Médecine Expérimentale et Comparée

Vos conseils et votre enseignement
au lit du malade furent pour nous une source
constante et précieuse de profit.

Veillez trouver ici l'expression de
notre profonde et respectueuse reconnais-
sance.

A NOTRE JUGE

Monsieur le Professeur J. BAILLET,
Maître de Conférence,
Agrégé de Médecine Expérimentale et Comparée

Vos conseils et votre enseignement
au lit du malade furent pour nous une source
constante et précieuse de profit.

Veillez trouver ici l'expression de
notre profonde et respectueuse reconnais-
sance.

A NOS MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS

A Monsieur le Docteur LE BRIGAND
Chirurgien Chef de Service du
Centre Hospitalier Chirurgical de
MARIE-LANNE LONGUE.

Vous nous avez guidé avec une grande
bienveillance dans la réalisation de ce travail.

Permettez-nous de vous exprimer notre
reconnaissance et notre profond respect.

A Monsieur le Docteur GIROULLE
Pneumo Phtisiologue
Médecin Chef de Service
de l'Hôpital de CHAUNY.

Qui m'a encouragé à entreprendre ce
travail pour lequel il a bien voulu m'honorer
de ses conseils.

Qu'il trouve ici l'expression de ma pro-
fonde reconnaissance.

A Monsieur le Docteur ABRIC
Pneumo Phtisiologue
Médecin Chef de Service
de l'Hôpital de CHAUNY.

Qu'il trouve ici l'expression de ma sincère
reconnaissance pour l'enseignement qu'il m'a prodi-
gué dans son service.

AU DOCTEUR Michel STARKMAN,

AU DOCTEUR Gérard VILAIN,

en gage de mon amitié la plus sincère.

INTRODUCTION

Parmi les tumeurs primitives de la plèvre, le mésothéliome est considéré comme rare et le plus souvent d'origine professionnelle, asbestosique. En fait, son cytodiagnostics étant loin d'être aisé, la rareté est peut être plus apparente que réelle.

Les modes d'expression clinique de ce type tumoral sont très divers, le plus souvent banals et correspondent aux symptômes mêmes qui traduisent toute néoformation maligne de la plèvre, avec des signes fonctionnels et radiologiques désormais classiques. Mais ce tableau n'est le fait que des formes avérées, anatomiquement évoluées. Il est donc logique de se demander s'il n'est pas possible de déceler tout à ses débuts ce type de tumeur pleurale, et de dégager des signes annonciateurs, ou au moins révélateurs.

Nous venons de recueillir en l'espace de peu de temps, une observation auprès de Monsieur le Docteur GIROULLE, à l'Hôpital de CHAUNY, et deux observations auprès de Monsieur le Professeur LE BRIGAND, à l'Hôpital MARIE LANNELONGUE, relatives à des cas de mésothéliomes pleuraux certains ou hautement probables, dont les manifestations inaugurales ont pris la forme d'un pneumothorax spontané, chronique et récidivant.

Si l'épanchement pleural séreux, liquidien, ou l'hémithorax représentent un mode de début reconnu, un signe de révélation désormais classique d'une tumeur pleurale, l'épanchement aérique ou hydro-aérique, réalisant un pneumothorax spontané est beaucoup moins fréquemment observé. Et comme le mésothéliome pleural est déjà en soi un type tumoral rare, la conjonction des deux éléments : pneumothorax spontané et mésothéliome pleural, devient proprement exceptionnelle.

Le fait a déjà été signalé avant nous, encore que les publications le concernant soient très peu nombreuses. Cette forme de début du mésothéliome nous semble pourtant présenter un double intérêt :

- l'un est d'ordre pratique, puisqu'il s'agit d'un élément de diagnostic précoce du mésothéliome. D'ailleurs, les différents auteurs ne s'y sont pas trompés, en abordant le problème à l'inverse et en recherchant les étiologies tumorales en général, mésothéliales en particulier, dans des séries de pneumothorax spontanés, chroniques ou récidivants : si le pourcentage calculé n'est pas élevé, du moins est-il significatif.

- l'autre est d'ordre dogmatique, et l'on est amené à se demander comment, et pourquoi, un pneumothorax spontané peut se constituer au tout début d'un mésothéliome pleural. En est-il la conséquence première, comme le feraient penser les quelques exemples de mésothéliomes apparus dans les suites d'une collapsothérapie ? Les manoeuvres de ponctions, d'insufflation, la persistance du décollement aérique des plèvres, joueraient-elles un rôle irritatif, à rapprocher, toute comparaison exclue, de celui joué classiquement par les poussières d'amiante ? Le mésothéliome serait alors secondaire au pneumothorax en tant que tel et aux techniques qui l'ont créé.

Tels sont les aspects d'un problème que nous posons ici, et nos observations personnelles, de même que celles publiées antérieurement, les théories physiopathogéniques concernant le mésothéliome pleural, vont nous apporter le moyen de tenter de les résoudre.

Pour ce faire, nous avons établi et suivi le plan de travail que voici :

- tout d'abord, nous exposerons nos trois observations, auxquelles nous ajouterons le résumé de celle de VOOG, COUDERC et CABANEL

(1967), qui à notre connaissance, est celle qui se rapproche le plus des nôtres, et des indications sur les quelques cas antérieurement publiés relatant des faits analogues ;

- ensuite, nous verrons dans quelles circonstances étiologiques cette forme inaugurale de mésothéliome pleural se produit : fréquence d'abord du mésothéliome par rapport aux autres tumeurs endothoraciques, fréquence du pneumothorax spontané lors de leur évolution, âge et sexe des malades ;

- puis nous rappellerons le tableau clinique donné dans de tels cas ;

- il nous faudra alors tenter d'expliquer la pathogénie du pneumothorax spontané récidivant en cas de tumeur endothoracique en général, de mésothéliome pleural en particulier ; nous invoquerons par analogie le rôle irritatif des poussières d'amiante, et aussi celui d'un pneumothorax thérapeutique ;

- nous verrons que le diagnostic, clinique, radiologique et même biologique et cytologique, soulève des difficultés ;

- nous terminerons en indiquant la conduite à tenir selon la forme anatomoclinique du mésothéliome pleural.

II - OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1

Madame F... Lucienne, née en 1910 présente début 1958 une toux quinteuse sèche avec expectoration banale, dyspnée légère, fébricule à 38°, inappétence et amaigrissement de 3 kg. Des épisodes bronchitiques marquent les hivers depuis de nombreuses années. Devant l'accroissement progressif de la dyspnée, la malade consulte son médecin, en juillet 1958 ; un pneumothorax spontané gauche partiel est mis en évidence. Hospitalisée au Havre, la malade ne présente aucune lésion parenchymateuse, les bacilloscopies sont négatives. Une exsufflation permet la résorption sans incident du pneumothorax, la malade sort début Août.

En novembre 1958 survient un épisode d'allure bronchitique apyrétique, avec dyspnée modérée, le pneumothorax gauche réapparaît, cette fois total, et rebelle à l'exsufflation et à l'antibiothérapie de couverture. Devant l'échec du traitement, la malade est transférée au Centre Chirurgical MARIE LANNELONGUE le 13 décembre 1958.

1/Antécédents :

On note une cystite en 1948, une pleurite gauche en 1951, non soumise à examen radiographique. Il n'y a pas d'antécédents chirurgicaux. La malade a deux enfants.

2/Bilan clinique à l'entrée dans le service :

- a) L'état général est bon, sans fièvre, à part un amaigrissement de cinq à six kilos en l'espace de quelques mois.
- b) L'état pulmonaire révèle des signes de pneumothorax gauche ;
- c) L'état cardiovasculaire ne comporte que de très importantes varices des membres inférieurs.

d) L'état digestif, l'état urogénital, les examens hématopoïétiques et neurologiques sont normaux.

3/ Un bilan paraclinique est établi :

a) examens biologiques :

hémogramme : globules rouges	4 280 000
globules blancs	9 000
polyneutro	55
éosino	5
baso	1
lympho	37
mono	2

La vitesse de sédimentation est à 6/16

L'urée sanguine à 0,45

La glycémie à 0,80

Les protides à 63

Dans les urines, on ne trouve ni sucre ni albumine.

b) l'électrocardiogramme objective un trouble de la repolarisation de VI à V3.

c) radiographies thoraciques; les documents fournis par la malade ne permettaient pas de constater l'existence de bulles susceptibles d'expliquer le pneumothorax gauche.

Sur les coupes tomographiques 7-8-9 de novembre, une image triangulaire paramédiastinale suspecte fait pratiquer une

d) bronchoscopie, laquelle s'avère négative ;

e) un examen au lipiodol bien que donnant une image très médiocre, a le mérite de montrer que le poumon gauche ne ventile pas et que l'arbre bronchique est encombré de secretats muqueux.

4 / Evolution :

a) Pour l'immédiat, on pratique un drainage et une aspiration, et l'on envisage une décortication, à laquelle on sursoit devant une phlébite débutante. La malade est envoyée à Goussainville.

b) Par la suite, la malade revient pour récédive de son pneumothorax gauche survenu en dehors de tout effort, brusquement est apparu un point de côté gauche avec quinte de toux, sans fièvre. La malade entre à l'Hôpital du Havre, où plusieurs ponctions évacuatrices d'un épanchement pleural doivent être pratiquées, recueillant un liquide séro-fibreux stérile contenant des cellules histiomonocytaires et des polynucléaires éosinophiles. Malgré les exsufflations quotidiennes et la mise en place d'un trocard avec aspiration continue pendant quarante huit heures, le pneumothorax persiste. Dès l'arrivée de la malade à Marie-Lannelongue, Monsieur le Professeur LE BRIGAND décide l'intervention.

Compte-rendu opératoire :

Thoracotomie par ouverture du 5° espace ; à l'incision, la plèvre apparaît épaissie et comme doublée d'une petite couche fibrineuse. On entre dans une cavité pleurale où le poumon est à moitié collabé. On aspire un épanchement séreux louche d'un litre environ, sur lequel on pratique un prélèvement pour bactériologie. La scissure est libre, la face médiastinale du lobe supérieur adhère à la crosse aortique par quelques piliers charnus, épais et oedémateux. Le poumon se reventile convenablement sous l'hyperpression, et l'on trouve simplement une petite fuite sur le bord périphérique du Nelson, qui est ourlé de quelques petites perles d'emphysème de un à deux millimètres de diamètre. Il existe également une petite bulle "bred" sous-pleurale à la face postérieure du Nelson.

Au cours de cette intervention, on est frappé par l'aspect très anormal de la séreuse pleurale, dépolie, hyperémiée, par places, et présentant ailleurs des paquets de petites granulations très fines, d'un diamètre

maximal de deux millimètres : cet aspect et celui des adhérences du lobe supérieur font évoquer bientôt l'éventualité d'une tumeur diffuse de la plèvre. En poursuivant l'exploration du sac pleural, on découvre bientôt dans ses parties déclives au-dessus du cul de sac pariétodiaphragmatique, de véritables mamelonnements pleuraux atteignant parfois dix à quinze millimètres d'épaisseur. On fait une série de prélèvements de la plèvre viscérale et de la plèvre pariétale.

La réexpansion terminale est excellente, et l'on ferme sur double drainage.

Anatomopathologie :

Sur la plupart des fragments communiqués, la tumeur, très nécrotique, est méconnaissable ; sur deux fragments toutefois, la prolifération tumorale est à peu près conservée. Elle est faite de grosses cellules globulaires à cytoplasme éosinophile très fragile et souvent vacuolisé, à noyaux ronds assez réguliers, centraux ou périphériques. Cette tumeur est strictement superficielle, pleurale et ne s'étend pas au parenchyme sous-jacent.

L'ensemble pourrait répondre à un mésothéliome pleural primitif, cependant que l'hypothèse d'une tumeur métastatique secondaire à un carcinome digestif ne peut être exclue.

c) L'évolution secondaire comporte le décès de la malade le 24 décembre 1960 dans un tableau de défaillance cardiorespiratoire dû au refoulement du médiastin à droite par de volumineuses masses tumorales pleurales gauches, soit deux ans plus tard.

OBSERVATION N° 2

Madame G... Louise, née en 1908, présente depuis avril 1970 des crises dyspnéïques récidivantes survenant soit à l'effort, marche, montée d'escalier, soit au décubitus dorsal. Un cardiologue consulté découvre à la scopie un pneumothorax droit, pour lequel elle est hospitalisée à l'Hôpital Bichat. Une exsufflation permet le retour du poumon à la paroi, mais est suivi d'une réaction liquide, stérile à l'examen bactériologique.

Jusqu'en juin 1970, la malade va régulièrement, deux ou trois fois par semaine à l'Hôpital Bichat pour exsufflation des récidives du pneumothorax, lequel ne se reforme plus à partir de juin.

Début septembre 1970, à la suite d'une chute banale, la dyspnée réapparaît, avec réapparition d'un pneumothorax droit qui cette fois résiste aux diverses tentatives d'exsufflation.

La malade entre le 3 décembre 1970 au Centre Chirurgical de Marie Lannelongue.

1/ Antécédents :

Cette femme de 63 ans, commerçante, n'a pour passé médical qu'une méningite à l'âge de trois ans, une scarlatine à treize ans ; comme antécédents chirurgicaux, on relève une péritonite en 1938, une hystérectomie en 1954 pour fibrome, un accident de la voie publique avec trois ou quatre côtes fêlées en 1961. La malade n'a pas d'enfant.

2/ Bilan clinique à l'entrée dans le service :

- a) L'état général est bon, sans notion d'amaigrissement
- b) L'examen pulmonaire donne des signes d'hydropneumothorax à droite.

c) L'examen cardio-vasculaire donne une tension artérielle à 16,5/9, un pouls à 72, il est normal par ailleurs, de même que les examens digestif, urogénital, hématopoïétique et neurologique.

3/ Bilan paraclinique :

a) <u>L'hémogramme</u> donne :	globules rouges	5 020 000
	globules blancs	6 500
	poly neutro	61
	éosino	3
	baso	0
	Lympho	34
	mono	2
	vitesse de sédimentation	20/42
	urée sanguine	0,27 g/litre
	glycémie	1 g
	protides	65

b) L'électrophorèse est normale, les urines ne contiennent ni sucre, ni albumine.

c) L'électrocardiogramme, la bronchoscopie, sont normaux.

d) Radiographie thoracique : elle fait apparaître un hydropneumothorax droit, sans lésions parenchymateuses visibles.

4/ Pour ce qui est de l'évolution immédiate, une décortication pulmonaire droite avec pleurectomie pariétale est donc décidée.

Compte-rendu opératoire :

Décortication pulmonaire droite et pleurectomie pariétale. Thoracotomie par ouverture du 5ème espace, qui fait apparaître un épanchement pleural séro-fibrineux très abondant, de 800 cc. L'ensemble du poumon est recouvert d'une pachypleurite très mince, se laissant facilement décortiquer. A l'apex du lobe supérieur, la pachypleurite est plus épaisse, correspondant

peut être à une ancienne zone pathologique, dont la preuve est impossible à faire actuellement. Dans le fond de la petite scissure, il existe une petite zone d'attrition du lobe supérieur qui correspond peut être au traumatisme d'un drain, ou à la rupture d'une bulle. En effet, sous hyperpression cette zone limitée donne issue à des bulles assez importantes. Toute tentative de suture s'avère illusoire, étant donné la fragilité du parenchyme.

On pratique une pleurectomie pariétale en grands lambeaux, lesquels sont conservés pour examen anatomopathologique. Il est également à signaler que cette plèvre pariétale est épaissie mais régulière, sans formation tumorale. Dans l'ensemble, il semble bien qu'il s'agisse de séquelles d'un pneumothorax spontané chronique avec réaction pleurale.

Anatomopathologie :

Les fragments de décortication pleurale, minces, peu épaissis, sont d'interprétation très difficile.

Ils comportent néanmoins :

1°) l'impression d'une prolifération mésothéliale avec des fentes limitées par des cellules mésothéliales subissant çà et là une petite prolifération de type papillaire, polystratifiée. Le siège précis de cette prolifération en surface ou en profondeur est souvent difficile à apprécier, étant donné la minceur de la pachypleurite, mais il semble bien cependant que cette prolifération s'étende en profondeur et soit véritablement invasive.

2°) l'existence en surface d'une réaction de type granulomateux, riche en cellules épithélioïdes et semée çà et là de cellules géantes, le tout paraissant répondre à une réaction inflammatoire de type réaction à corps étranger, vraisemblablement liée à la répétition des ponctions ; l'anomalie n'a aucun caractère tumoral. En conclusion on se trouve en présence d'une suspicion de mésothéliome sans que le diagnostic puisse en être affirmé.

L'évolution secondaire comporte le décès de la malade, le 16 février 1972 soit un an plus tard.

OBSERVATION N° 3

Madame P... Jeanine, âgée de 49 ans, présente depuis octobre 1972, des douleurs du membre supérieur gauche, à type de brûlure, sans irradiations, majorées par les mouvements, mais persistant également la nuit, sans troubles vasomoteurs ni moteurs au niveau des doigts.

Début janvier 1973 apparaît une vague douleur thoracique au niveau de la base gauche, puis survient une dyspnée au moindre effort et à l'exposition au froid, sans fièvre.

Le 22 janvier, des accès de toux d'apparition brutale, a prédominance nocturne, se produisent en décubitus, et sont calmés par la station debout. En consultation à Chauny, la malade est trouvée porteuse d'abord en scolie, puis en graphie, d'un pneumothorax gauche ; elle entre dans le service de pneumologie le 26 février 1973.

1/ Antécédents :

Cette femme de 49 ans, ancienne directrice d'école, actuellement retraitée et sans profession, a présenté en tant que passé médical, un zona intercostal à la première grossesse, un R.A.A. au cours de la dernière grossesse. Sans antécédents chirurgicaux, elle a eu six enfants âgés actuellement de 17 à 26 ans.

2/ Bilan Clinique à l'entrée :

a) L'état général est bon, sans amaigrissement ni fièvre.

b) L'examen pulmonaire objective des signes fonctionnels, douleur dyspnée, toux sèche, des signes physiques à gauche, signes d'épanchement hydro-aérique, avec diminution du murmure vésiculaire.

La percussion étant sonore dans la moitié supérieure, mate dans la moitié inférieure du champ pulmonaire gauche. A droite tout est normal.

c) L'examen cardiovasculaire normal à l'auscultation, donne une tension artérielle à 13/7,5 et un pouls à 84/minute.

d) L'examen digestif, est négatif, sans hépatomégalie.

e) L'examen urogénital ne révèle qu'une colpité banale sur col remanié avec oeufs de Naboth.

f) L'examen hématopoïétique montre l'absence de splénomégalie et d'adénopathies périphériques. L'examen neurologique est négatif.

3/ Bilan paraclinique :

a) L'hémogramme donne :

globules rouges	4 690 000
globules blancs	8 000
polyneutro	69
éosino	2
baso	0
lympho	25
mono	4
plaquettes	177 000
hématocrite	47 %
hémoglobine	12,8
valeur globulaire	82
vitesse de sédimentation	27 - 56
urée sanguine	0,20
glycémie	0,70
transaminases GO GP	41/28

Ionogramme sanguin :

CO H	25 mEq
------	--------

Cl ³	98 mEq
Na	138 mEq
K	3,8 mEq
Ca	97 mg/l
phosphatases alcalines	37
phosphatases acides	4,5 U A K

b) L'électrocardiogramme est normal.

c) Radiographies thoraciques :

A droite, il existe une discrète accentuation de la trame conjonctivo-vasculaire ; à gauche, une image d'hydropneumothorax avec niveau liquide horizontal et image de moignon pulmonaire.

4/ L'évolution immédiate a été la suivante :

On pose un drain thoracique et on installe une aspiration continue qui permet de recueillir 1,750 litre de liquide séro-hémorragique dont l'analyse donne les résultats suivants :

Rivalta +
 Albumine 52
 assez nombreuses hématies
 quelques lymphocytes
 rares polynucléaires altérés
 bactériologie négative après culture.

Antibiothérapie de couverture.

On obtient le recollement presque total du poumon à la paroi, à l'exception d'une discrète lame sous-claviculaire (26 janvier 1973).

5/ L'évolution secondaire est moins favorable, puisque le décollement persiste malgré le réajustement du drain, et que réapparaît l'hydropneumo-

thorax. On décide donc de transférer la malade au Centre Chirurgical de Marie LANNELONGUE le 1er février 1973.

On pose 1 nouveau drain, avec bonne réexpansion du lobe supérieur, mais persistance d'un épanchement postéro-inférieur malgré les ponctions et dix jours de drainage.

Une bronchoscopie est pratiquée pour éliminer l'existence d'un obstacle bronchique, et la décision est prise de pratiquer une thoracotomie gauche, le 15 février 1973.

Compte-rendu opératoire de la thoracotomie gauche avec décortication pulmonaire et abrasion de la plèvre pariétale :

Après ouverture du cinquième espace intercostal, on aspire quelques centicubes de liquide pleural sérofibrineux, Le poumon tout entier apparaît recouvert d'une petite couenne fibrineuse qui se décortique facilement. Sur la face externe du lobe supérieur est creusé un véritable sillon superficiel correspondant très vraisemblablement au trajet du drain, sans fuite parenchymateuse appréciable. Il n'y a pas de bulles ; par contre le lobe inférieur, incarcéré dans la gouttière postérieure, est manifestement réduit de volume, et hypoventilé. Il revient très bien après aspiration et décortication de la couenne fibrineuse qui l'entoure. On pratique une soigneuse hémostase, et l'abrasion de la plèvre pariétale à l'éponge plastique. On termine par la pose de deux drains et la fermeture de la paroi au catgut et nylon.

L'évolution post-opératoire est marquée par une bonne expansion, et un état satisfaisant de la malade. Mais l'examen anatomopathologique des lames des fragments de plèvre met en évidence des formations tumorales répondant au diagnostic de mésothéliome pleural :

Examen anatomopathologique :

Les différents fragments de plèvre communiqués sont tous occupés par des formations tumorales, tantôt massives, tantôt pleuro-

glandulaires, tantôt monocellulaires indépendantes, le tout répondant sans nul doute possible à un mésothéliome dont la malignité est indéniable: Aucune structure ne peut faire évoquer des corps asbestosiques.

6/ Evolution actuelle :

Dès son retour à l'Hôpital de Chauny, la malade est mise à une polychimiothérapie conventionnelle associant : endoxan; méthotrexate, Velbé, Rufocromomycine, 5-fluoro-uracile, ce dernier, mal supporté, entraînant nausées, vomissements, diarrhée, dut être supprimé.

La polychimiothérapie est effectuée selon le schéma : une perfusion par semaine pendant un mois, puis une perfusion tous les quinze jours, puis toutes les trois semaines, etc.. Mal supportée, on dut arrêter très rapidement la thérapeutique. Actuellement la malade va bien, a repris du poids, est apyrétique ; l'examen clinique est normal.

OBSERVATION DE VOOG, COUDERC et CABANEL

Un homme de 62 ans est hospitalisé en 1966 pour un pneumothorax spontané gauche total. Dans les anamnétiques, on trouve en 1940 une pleurésie droite tuberculeuse suivie trois ans plus tard d'une tuberculose ulcérée du lobe droit supérieur, nécessitant la création d'un collapsus gazeux entretenu pendant cinq ans. Une rechute bacillaire de même localisation est traitée en 1960 par antibiothérapie et chimiothérapie pendant huit mois.

Le pneumothorax spontané est apparu cette fois brutalement sous forme d'un point de côté avec quintes de toux, persistance de la douleur thoracique, dyspnée croissante. On porte le diagnostic d'épanchement gazeux intrapleurale, traité sans succès pendant huit jours, au bout desquels le malade est confié aux auteurs.

L'état général est médiocre, avec récente perte de 3 kg et fatigabilité anormale. Le pneumothorax peu compressif ne provoque au repos ni dyspnée, ni cyanose. Les clichés objectivent le pneumothorax gauche en détente avec épanchement liquide minime, des séquelles pleurales droites importantes. Le peu d'importance du collapsus gazeux fait renoncer aux manœuvres instrumentales, et le seul repos permet la réhabilitation de l'hémithorax gauche en deux semaines. Les tomographies montrent que les lésions étendues à l'ensemble des plèvres pariétale et médiastinale gauches ont la forme d'un épaississement diffus irrégulier. Survient un épanchement pleural gauche avec fièvre à 38-38°5 ; la ponction ramène un liquide hémorragique contenant 60% de polynucléaires et 40% de lymphocytes, stérile en culture.

Après une première biopsie normale, une seconde donne une image histologique de mésothéliome malin probable de la plèvre. Deux cytodiagnostics du liquide pleural confirment la présence de nombreuses cellules malignes de type épithélial alors que l'expectoration s'avère négative. La gravité du tableau clinique, l'importance topographique de l'atteinte pleurale, font récuser l'indication de thoracotomie ; on se borne à une chimiothérapie locale (40 mg de caryolysine en injection intra-pleurale) et générale, ce qui n'empêche pas l'épanchement de se reproduire, exigeant des ponctions copieuses et répétées. L'exitus survient brutalement le 25 octobre. La vérification anatomique confirme le diagnostic de mésothéliome malin de la plèvre.

Cette observation diffère quelque peu des nôtres étant donné les antécédents de collapsothérapie du malade. Toutefois ceux-ci étaient très anciens, et le pneumothorax thérapeutique concernait le côté opposé à celui du pneumothorax spontané ultérieur. Si bien que ce cas fait en quelque sorte la liaison entre les pneumothorax spontanés récidivants inauguraux du mésothéliome pleural, et l'apparition de cette tumeur dans les suites de la collapsothérapie, dont nous verrons le détail au chapitre de la "Pathogénie".

En remontant dans la littérature médicale mondiale du XX^e siècle, nous avons trouvé les indications suivantes : en 1902, FUSSEL et RISMAN ont rapporté un cas de sarcome primitif de la plèvre révélé par un pneumothorax spontané ; en 1908, GALLIARD publie le premier cas français de pneumothorax spontané survenu dans l'évolution d'un cancer bronchique primitif.

HEISE et TRUDEAU en 1927 décrivent un cas de mésothéliome primitif de la plèvre se manifestant par un pneumothorax et une hernie mé-

diastinale en tant que premiers symptômes. Il s'agissait d'un homme de 33 ans chez qui se constituèrent deux pneumothorax droits à quatre mois d'intervalle, avec épanchement hémorragique et évolution rapidement fatale. A la vérification on établit le diagnostic de tumeur pleurale primitive.

J. SENECHAL, en 1953, consacre sa thèse, soutenue à Paris, à un cas d'hémopneumothorax spontané révélateur d'une tumeur maligne primitive de la plèvre.

L'année suivante, 1954, L^r JUSTIN BESANCON, G. BROUET et J. CHRETIEN font état de deux cas d'hémopneumothorax spontané. Il s'agissait de deux hommes de 55 et de 49 ans, chez qui l'épanchement aéro-hématique constitua l'élément révélateur d'une tumeur pleurale dont la nature histologique fut connue après autopsie chez l'un, après intervention chirurgicale chez l'autre.

LAGEZE, TOURAINE et DARRE en 1957 étudient les pneumothorax spontanés susceptibles de survenir au cours de l'évolution de tumeurs intra-thoraciques, et réunissent 35 cas publiés de pneumothorax imputables à cette étiologie. Selon leur statistique, 4 p 100 des pneumothorax spontanés seraient d'origine tumorale. LATARJET en 1961 cite le cas d'un pneumothorax inaugural d'une tumeur maligne de la plèvre. Trois ans plus tard, M. MERLIER, H. LE BRIGAND, ROWCHAINZAMIR et J. VERLEY étudient quarante cinq cas de tumeurs pleurales apparemment primitives : l'un de ces cas s'était manifesté initialement par un pneumothorax chez une femme de 49 ans ; ce pneumothorax spontané fut réduit par drainage à deux reprises, puis par thoracotomie. L'examen des fragments pleuraux révéla l'existence d'une tumeur maligne de la plèvre, dont le type n'a pas été précisé.

C. V. RUCKLEY et J. M. MAC CORMACK, en 1966, collationnent 242 cas de pneumothorax spontanés : ils leur trouvent dans sept cas, comme origine, une tumeur endothoracique.

En 1967, VOOG, COUDERC et CABANEL rapportent le cas de pneumothorax spontané traduisant un mésothéliome pleural, et que nous avons résumé plus haut. Enfin la même année 1967, J. CHRETIEN, J. DELOBEL, J. ANDRE, J. BIGNON, J. MODAI et G. BROUET ont rapporté quatre observations de mésothéliome malin de la plèvre survenu chez des sujets porteurs d'antécédents de pneumothorax thérapeutique, intra-pleural dans trois cas, extrapleural dans le quatrième cas, ayant laissé des séquelles pleurales d'importance variable. Nous verrons que cette étiologie particulière du mésothéliome doit être prise en considération dans les hypothèses pathogéniques susceptibles de rendre compte de ces faits de pneumothorax spontané révélateur de mésothéliome de la plèvre.

Essayons maintenant de dégager les circonstances étiologiques dans lesquelles l'association pneumothorax spontané mésothéliome pleural est susceptible de se produire.

III - ETIOLOGIE

1 / Les cas de pneumothorax en rapport avec une tumeur endothoracique, pleurale plus particulièrement, ne nous semblent pas présenter de prédilection pour l'un ou l'autre sexe. Et si le hasard a sans doute voulu que nos trois observations concernent toutes des femmes, ainsi que le cas rapporté par MERLIER et collaborateurs, d'autres publications montrent bien que le sexe masculin est aussi souvent, sinon plus souvent représenté : les malades de VOOG, de HEISE, étaient des hommes, de même que les deux patients de JUSTIN BESANCON ; CHRETIEN rapporte un cas féminin et trois cas masculins. On sait que dans le cancer pulmonaire, le ~~sexe~~ sexe masculin prédomine massivement, ce que l'on explique par le rôle cancérigène du tabac.

2/ Quant à l'âge il est celui du cancer pleuro-pulmonaire c'est-à-dire celui d'adultes, plutôt jeunes, entre 40 et 60 ans. Lors de la découverte du pneumothorax puis du mésothéliome, nos malades avaient 48 ans, 62 ans, 49 ans. Le malade de HEISE avait 33 ans, celle de MERLIER 49 ans, ceux de JUSTIN-BESANCON 49 et 55 ans, celui de VOOG 62 ans, ceux de CHRETIEN 40, 41, 46 et 47 ans.

3/ Y a-t-il un côté préférentiel pour ce pneumothorax spontané et par conséquent pour la tumeur maligne primitive de la plèvre ? Les cas sont trop peu nombreux pour être concluants : trois fois à droite (notre cas II, le cas de HEISE et un cas III de CHRETIEN), six fois à gauche, nos cas I et III, un cas de VOOG, trois cas de CHRETIEN.

4/ Beaucoup plus intéressante nous semble l'appréciation de la fréquence - ou mieux dit de la rareté - de la survenue d'un pneumothorax spontané inaugural dans le cas de tumeur endothoracique en général, de

mésothéliome pleural en particulier.

a) Un premier point à préciser est celui de la rareté du mésothéliome pleural en regard des tumeurs malignes de même localisation.

La fréquence du mésothéliome pleural évalué par EVEN et SORS à partir de statistiques nécropsiques est de 1 pour 1 000; sur 1000 cancers primitifs de toute provenance on trouve deux mésothéliomes, et sur 100 cancers bronchiques primitifs, un mésothéliome.

CHRETIEN, DELOBEL, ANDRE, BIGNON, MODAI et G. BROUET soulignent la fréquence apparente des tumeurs primitives de la plèvre, et citent 178 cas avec épanchement diagnostiqués par ponction-biopsie pariétale à l'aiguille. Il s'agissait de malades envoyés uniquement pour le prélèvement pleural. Or sur 178 cas, 17 concernaient un mésothéliome, certain dans 9 cas, hautement probable dans 8 cas.

Ces mêmes auteurs font état d'un second relevé concernant 127 tumeurs malignes de la plèvre hospitalisées dans le Service (Hôpital Laënnec) et qui donnent approximativement la proportion de 10 % de mésothéliome malin.

KOURILSKY en 1966 avait recueilli 10 mésothéliomes pleuraux en dix ans ; STOUT sur 164 mésothéliomes trouve 88 formes pleurales. Dans les statistiques concernant les découvertes nécropsiques de mésothéliome, les taux oscillent entre 0,07 (HOCHBERG) et 0,09 pour mille (SACCONE et COBLENTZ).

Ces dernières années, les calculs de fréquence du mésothéliome pleural ont surtout porté sur le risque asbestosique. En 1943 SACONNET

sur 21 000 autopsies avait trouvé pour une population générale 0,09 mésothéliomes pour 1 000 vérifications ; en 1951 le taux était de 0,07 pour 1000, toujours pour une population générale non particulièrement exposée. SELIKOFF trouve les mêmes résultats, mais le taux monte à 1,3 pour 100 pour les sujets exposés aux poussières d'amiante, CONNING oppose 0,77 % pour une population générale à la fréquence de 15,4 % de mésothéliomes chez les sujets exposés à l'asbestose.

b) D'autres calculs partent des cas de pneumothorax spontanés et de leur origine tumorale. C'est ainsi que LAGEZE et collaborateurs, en 1957, réunissent 35 cas publiés de pneumothorax imputables à des tumeurs endothoraciques. Ces mêmes auteurs, dans leur statistique de 1959, calculent qu'une étiologie tumorale est responsable de 4 % des cas de pneumothorax spontanés. Pourtant, reprenant ce calcul, HYDE en 1963 ne trouve aucun exemple de tumeur pleuropulmonaire à l'origine de 200 pneumothorax spontanés étudiés. RUCKLEY et MAC CORMACK recensent 242 cas de pneumothorax spontanés en 1966 et trouvent sept fois une tumeur intra-thoracique. Mais LARBAOUI la même année 1966 étudie les circonstances étiologiques de 220 pneumothorax et ne trouve aucun exemple de tumeur intra-thoracique.

Lorsqu'on ne considère que les mésothéliomes pleuraux en eux-mêmes rares, on conçoit que les observations avec pneumothorax inaugural soient rarissimes, puisque ce type de tumeur donne davantage lieu à un épanchement liquidien, séreux, voire séro-hémorragique et non pas à une collection aérique.

IV - CLINIQUE

Le cancer pleural est réputé pour son début intensément douloureux et rapidement dyspnéisant ; c'est certainement là le tableau le plus évocateur, mais non le plus fréquent. L'on comprend mieux que le plus souvent le mésothéliome pleural se développe sous l'aspect d'un épanchement donnant un point de côté tenace, une dyspnée modérée, parfois un peu de fièvre. La pleurésie augmente lentement et risque d'évoquer un épanchement inflammatoire d'origine bacillaire avec un aspect sérofibrineux et citrin, riche en protéines, en éléments cellulaires dominés par les lymphocytes, ou une origine cancéreuse, lorsque le liquide est séro-hématique ou franchement sanglant, contenant de nombreuses cellules d'aspect suspect.

Parfois encore, on se trouve devant un tableau de pachypleurite sèche et douloureuse, avec déclin progressif de l'état général.

Exceptionnellement, c'est un pneumothorax spontané qui ouvre la scène. Dans la série de 31 cas de mésothéliome pleural diffus de DE LAJARTRE, les circonstances de découverte ont été variables, et illustrent bien ce qui a lieu dans d'autres cas :

dans 20 % des cas c'est un examen radiologique systématique qui a fait découvrir les anomalies pleurales : quatre fois, une pachypleurite avec épanchement liquidien, une fois une forme tumorale et une fois un hydropneumothorax localisé.

Mais dans 80 % des cas ce sont des signes fonctionnels qui ont été les premiers en date : douleur thoracique, dyspnée, toux, asthénie,

associés à des signes généraux, perte de poids, fièvre, peu fréquents et modérés, donc jamais révélateurs, et ne prenant de l'importance qu'à un stade avancé de l'évolution.

Il faut d'ailleurs distinguer entre mésothéliome pleural diffus, et forme localisée ; le premier s'exprime davantage par des signes généraux et fonctionnels, asthénie, amaigrissement, dyspnée d'effort, précédant la survenue de l'épanchement pleural. EVEN et SORS ont bien insisté sur la précession des douleurs thoraciques sur l'épanchement, liquidien, sanglant, ou aérique : ce sont disent ces auteurs des douleurs tenaces, exagérées par la respiration profonde dont l'intensité ne fait que croître avec les progrès de l'évolution. Toutefois ces douleurs n'ont pas pris un caractère dramatique ni chez nos malades, ni dans le cas rapporté par VOOG avec pneumothorax initial. Le point de côté brutal d'apparition nocturne, avec quintes de toux est bientôt suivi de dyspnée progressive.

KOURILSKY à propos de dix cas personnels de mésothéliome de la plèvre, insiste sur le monomorphisme clinique observé : dans neuf cas sur dix, le début de l'affection, se présente comme un épanchement pleural plus ou moins rebelle et récidivant, plus ou moins irréductible aux ponctions. Le début est assez stéréotypé : point de côté initial dans 60 % des cas avec troubles de l'état général et dyspnée. Mais les douleurs thoraciques ne sont pas aussi violentes qu'il n'est dit classiquement, elles peuvent être tardives, et parfois assez discrètes pour n'être révélées qu'à l'interrogatoire systématique. Dans 20 % des cas, le début se fait par la dyspnée, dans 20 % des cas, par l'altération de l'état général. Les troubles provoqués par le pneumothorax, lorsque celui-ci s'est produit, dépendent dans leur nature et leur gravité du volume de la collection gazeuse et de sa localisation.

2/ A la période d'état, on se trouve devant un épanchement - liquidien

sanglant, gazeux - unilatéral et isolé rebelle aux traitements médicaux et se réformant après les ponctions itératives.

Les examens biologiques n'apportent pas de renseignements bien nets. La sédimentation sanguine est très peu et très inconstamment accélérée. On note souvent une hyperleucocytose avec polynucléose. Nous verrons à propos du diagnostic ce que l'on peut obtenir de l'examen biologique et cytologique du liquide pleural.

3/ Quant à l'évolution, elle est de durée variable. Depuis le début apparent des signes cliniques jusqu'à la mort, le délai écoulé va de quelques mois, six à quatorze, à quelques années, cinq ans et trois mois pour une observation de KOURILSKY ; ce même auteur mentionne une durée non terminée de sept années dans un cas de mésothéliome pleural histologiquement vérifié, mais sans critère de malignité. La survie moyenne cependant n'excède pas une année.

V - PATHOGENIE

Nous nous trouvons ici devant un double problème :

- la constitution du mésothéliome en soi dont l'étiopathogénie conserve des obscurités,
- la constitution du pneumothorax, dont on peut se demander s'il est la cause, ou la conséquence, de la tumeur pleurale.

1/ Le problème de la constitution du mésothéliome est dominé par la notion d'asbestose, très fréquente, sinon constante, même en dehors d'anamnésiques professionnels pour certains. Et si à notre tour nous nous proposons d'en rappeler le mécanisme, c'est que tout autre facteur d'irritation que les poussières d'amiante pourrait agir de même. La fréquence des cancers bronchiques découverts à l'autopsie de sujets atteints d'asbestose pulmonaire est indiscutable : 7,5 % en 1948 selon LYNCH et CANNON, mais ensuite une progression annuelle atteignant 17,1 % en 1965 (DOLL). Les corps asbestosiques sont identifiés dans l'épaisseur de la plèvre entre les deux feuillets (GLOYNE, PORIN), ce qui montre la migration mécanique des fibres d'amiante.

— Mais il reste à préciser l'origine exacte du pouvoir cancérigène de l'amiante, la variété bleue, crocidolite, étant la responsable habituelle des tumeurs pleurales. Les fibres de crocidolite portent des huiles contenant des hydrocarbures aromatiques polycycliques possédant des traces de benzo-pyrène 3=4 peut-être douées de propriétés cancérigènes. Mais ces substances existent également, il est vrai, en plus faible quantité, sur les fibres d'amosite, variété qui n'a jamais été trouvée responsable de mésothéliome pleural. Actuellement des éléments nouveaux sont à retenir : l'hypothèse cancérigène

de l'amiante persiste d'autant plus que les cas de tumeur pleurale augmentent parallèlement à l'emploi toujours accru de l'amiante ; mais la carcinose asbestosique augmente également chez la femme ; la localisation aux lobes inférieurs, la plurifocalité d'emblée, représentent des caractères insolites pour une néoplasie banale.

Il paraît cependant démontré que la cause du pouvoir cancérigène de l'amiante ne réside pas dans ses propriétés radio-actives ; il n'est pas non plus certain que ce soit au benzopyrène 3=4 découvert sur les fibres de crocidolite et d'amosite que l'asbestose doit son pouvoir carcinogénique. Il pourrait alors s'agir d'une simple action mécanique, telle que celle de n'importe quelle poussière inerte. De là à incriminer la pollution atmosphérique, il n'y avait qu'un pas, comme le montrent les études de TAYOT et DESBORDES au Havre. On peut observer des corps asbestosiques dans les poumons d'un grand nombre d'individus n'appartenant pas professionnellement aux industries utilisant l'amiante. Mais même la constatation de corps asbestosiques n'est pas décisive, nullement spécifique en tous cas, puisque l'amiante correspond à des produits chimiques sensiblement différents les uns des autres. Il n'est pas exclu de penser qu'il existe des vrais et des faux corps asbestosiques. CHRETIEN indique que l'asbeste est un minéral fibreux qui nous entoure et que l'on trouve partout, chez 99 à 100% des sujets autopsiés, sous forme de corps ferrugineux (BROS) à gaine organo ferrique. Reste l'absence actuelle de critère morphologique permettant de dire qu'il y a empoussiérage asbestosique réel dans un poumon.

En faisant ainsi reculer la fréquence de l'asbestose dans l'étiopathogénie du mésothéliome pleural, il nous semble que l'on donne une place accrue à d'autres facteurs cancérigènes aboutissant à ce type particulier de tumeur maligne de la plèvre. Expérimentalement on peut créer des épanchements pleuraux et des "asbestoses" en injectant des produits très divers.

Bien des variétés de poussières polluant l'atmosphère peuvent pénétrer dans l'organisme et provoquer une lésion maligne des voies respiratoires. Tous les mésothéliomes n'appartiennent pas à la pathologie asbestosique (TURIAF).

On retiendra ainsi avant tout un facteur mécanique - et non plus chimique - d'irritation. Et l'on ne peut s'empêcher de mettre en avant le rôle de séquelles pleurales dans la constitution de la néoplasie.

— Les quatre observations de CHRETIEN, BROUET et collaborateurs sont à cet égard particulièrement instructives. Il s'agissait chaque fois de sujets encore jeunes, avant la cinquantaine, ayant des antécédents de pneumothorax thérapeutiques : dans trois cas il s'agissait d'un pneumothorax intrapleurale, dans un cas il s'agissait d'un pneumothorax extrapleurale. Le collapsus thérapeutique était ancien, puisqu'il avait été créé, respectivement, 16 ans; 33 ans, 19 ans et 15 ans avant que n'apparaisse la tumeur pleurale. Quant à la durée d'entretien du pneumothorax, elle avait été variable, mais toujours supérieure à trois ans. Il existait donc ainsi un intervalle libre important entre la date de création de ce pneumothorax thérapeutique, la date de son abandon, et la survenue du mésothéliome pleural. La responsabilité directe de la collapsothérapie ne paraît donc pas clairement établie ; par contre son action indirecte, qu'il s'agisse de ses séquelles, ou des séquelles des lésions causales, est beaucoup plus évidente. En effet, toujours dans les quatre cas de CHRETIEN, BROUET et collaborateurs, les plus récents et les mieux étudiés, on constate l'existence de séquelles pleurales, d'ailleurs d'importance variable d'un cas à l'autre. Ces séquelles dans deux cas consistent en un épanchement chronique, parfois même compliqué de suppuration, peu volumineux et assez bien toléré.

Dans les quatre cas, on a pu constater des calcifications des deux plèvres, soit visibles sur les films, soit constatées lors de la pleurectomie.

Certaines de ces calcifications pleurales étaient même ossifiées. Sur les documents anatomiques prélevés, les auteurs ont constaté la présence de fragments ostéoïdes. Deux malades avaient eu des pyothorax, traités par pleurectomie dans un premier temps. Le mésothéliome pleural ne devait se révéler que secondairement, et l'examen anatomopathologique de la pièce de pleurectomie n'avait alors pas permis de relever des formations tumorales. La tumeur pleurale n'est survenue qu'après un délai allant jusqu'à six ans, à partir de la pleurectomie. On ne peut donc considérer le premier accident qui avait commandé la pleurectomie comme dû à un début d'évolution du mésothéliome.

CHRETIEN, BROUET et leurs collaborateurs se sont alors demandé quel pouvait être le mécanisme de la carcinogénèse chez des sujets ayant des antécédents lointains de collapsothérapie gazeuse. Ils ont d'abord cherché à exclure les causes classiques de mésothéliome pleural, l'asbestose plus particulièrement. Aucun des examens de prélèvements pulmonaires étudiés chez trois malades n'a permis de constater la présence de corps asbestosiques. En raison des antécédents professionnels négatifs dans le sens d'un empoussiérage cancérigène, des conditions d'habitat, et devant l'absence de corps asbestosiques, la responsabilité d'une pollution d'origine exogène paraît devoir être écartée.

Par contre, on ne peut s'empêcher de donner au traumatisme prolongé ou répété une importance réelle. Expérimentalement il a été possible de créer des tumeurs malignes primitives de la plèvre en pratiquant des irritations multiples de la séreuse, en dehors de toute agression asbestosique. C'est ce qu'ont réussi à obtenir WAGNER en 1962 en utilisant des poussières inerte, UNO-SHU dès 1932.

Mais il faut également faire intervenir le rôle de la cicatrice

et de ses effets pathogènes, comme l'incite à penser la constance, dans les observations de CHRETIEN, des calcifications. Naturellement il faut également se rappeler que les calcifications pleurales post-tuberculeuses ou post collapsothérapeutiques sont fréquentes, ce qui ne permet pas d'exclure la simple coïncidence.

2 / Quant au pneumothorax spontané, chronique, récidivant susceptible de représenter le symptôme révélateur du mésothéliome, sa pathogénie peut se fonder sur diverses hypothèses. Tout d'abord, cette collection gazeuse est-elle la cause, ou la conséquence, du mésothéliome pleural ? On pourrait admettre la responsabilité du pneumothorax spontané par analogie à la responsabilité du pneumothorax thérapeutique, si un intervalle de temps prolongé séparait les deux faits. Mais il ne semble pas que ce soit le cas, tout au moins chez nos malades. Il y a eu succession d'une seule tenue, des signes fonctionnels, de la découverte du pneumothorax, de son traitement itératif d'ailleurs inopérant, et finalement de l'intervention chirurgicale permettant le diagnostic. Le mésothéliome pleural est connu pour la lenteur de son développement, et il est hors de doute qu'au cours de quelques mois d'évolution du pneumothorax chronique, il n'a pas eu le temps matériel de se constituer et de prendre l'extension que nous avons constatée.

Il est donc beaucoup plus plausible d'admettre que le pneumothorax spontané a été l'expression première d'un mésothéliome pleural pré-existant, par effet de compression, par effraction d'un feuillet pleural, par troubles trophiques, d'ordre vasculaire. L'histologie normale de la plèvre et l'anatomopathologie des mésothéliomes rendent assez bien compte de la possibilité d'une formation non pas seulement d'un épanchement séreux, séro-hématique ou hématique, mais également d'une collection aérique. La plèvre comporte en effet en haut un mésothélium de recouvrement, de souche con-

jonctive, un peu de tissu conjonctif, en principe avasculaire et dénué de tout système lymphatique, comportant des éléments cellulaires histiocytaires et limité par un plan fibro-élastique superficiel. En dessous, un tissu conjonctif richement vascularisé, limité par un plan élastique profond : le tissu sous-pleural ; la plèvre proprement dite s'arrêtant au plan fibro-élastique superficiel.

Il existe plusieurs types de tumeurs :

- celles nées aux dépens du tissu sous-pleural, généralement solitaires, localisées à la gouttière costo-vertébrale, de croissance endothoracique vers le poumon à travers la plèvre. Bénignes, ce sont des fibromes, angiomes, tumeurs mixtes ; malignes, des sarcomes à différenciation mésenchymateuse : multiple, angioblastique, fibroblastique ;

- celles nées aux dépens de la plèvre elle-même et de la couche sous-mésothéliale, volumineuses, bénignes, parfois hypoglycémiantes ;

- celles nées du mésothélium, véritables cancers primitifs pleuraux : mésothéliomes malins de grande diffusion, intéressant très rapidement la totalité des deux feuillets, parfois même l'autre côté, avec constitution d'un épanchement, refoulement du parenchyme pulmonaire vers le médiastin, encastré dans la coque pleurale.

Il nous apparaît donc que le mésothéliome pleural est, au même titre que l'épanchement séreux ou l'hémithorax, le responsable direct du pneumothorax spontané ; si nous avons discuté ici de la pathogénie des mésothéliomes chez des sujets aux antécédents collapsothérapeutiques, c'est que les circonstances apparaissent inverses, les lésions causales. Les insufflations remontant assez loin dans le temps pour avoir pu exercer une action irritative suffisante pour que se constitue lentement la tumeur maligne de la plèvre.

A ces considérations théoriques, il faut opposer des faits pratiques. Si la collapsothérapie est aujourd'hui abandonnée chez les sujets qui y ont été naguère soumis, comme dans les cas actuels de pneumothorax spontané récidivant, il faut penser au mésothéliome et mettre en oeuvre les diverses méthodes diagnostiques que nous allons maintenant décrire.

VI - DIAGNOSTIC

Malgré les multiples techniques mises actuellement à notre disposition, le diagnostic de mésothéliome pleural reste délicat, du fait surtout du polymorphisme et du manque de spécificité des aspects cytologiques, des diverses morphologies tumorales qui elles-mêmes se subdivisent, mais aussi, il faut le reconnaître, du fait de la classique rareté de ce type de néoplasie auquel on ne pense pas toujours, ou, au plus, tardivement.

1) Sur le plan clinique :

Tout épanchement pleural, tout pneumothorax, récidivants, rebelles aux thérapeutiques usuelles, doivent donner l'éveil et, étant exclues les autres étiologies, bacillaires, infectieuses, l'origine tumorale doit être suspectée, avec mise en oeuvre des diverses explorations histopathologiques, cytologiques, biochimiques.

2) Sur le plan radiologique :

- a) Les mésothéliomes diffus de la plèvre, les plus fréquents, se présentent différemment selon qu'il existe ou non un épanchement:
 - dans les formes avec épanchement, l'étude détaillée des lésions sera facilitée par l'évacuation aussi complète que possible suivie de la création d'une pneumoséreuse. On verra ainsi apparaître les lésions, végétantes, ou infiltrantes. Les formes végétantes, les plus fréquentes, les plus caractéristiques aussi, donnent des opacités homogènes, peu denses, aux contours polycycliques, de taille variable, donnant un aspect mamelonné ou piriforme pseudo-tumoral. Ces végétations seront particulièrement visibles lorsqu'elles siègent au niveau de la plèvre pariétale, ce qui est le plus souvent le cas.

L'emploi de diverses incidences permet d'observer la diffusion à la plèvre médiastinale et diaphragmatique, plus rarement à la plèvre viscérale, mieux vue en tomographie. Les formes infiltrantes se présentent comme une pachypleurite diffuse, plus ou moins régulière, festonnée, les feuillets pouvant avoir subi un épaissement de plusieurs centimètres ;
 - dans les formes sans épanchement, les feuillets sont adhérents, la pneumoséreuse est difficile à réaliser, les aspects radiologiques ont donc été moins étudiés. Il est rare d'observer la forme squirrheuse sèche, avec des opacités mamelonnées engainant la totalité du poumon, l'aspect correspondant surtout aux tumeurs conjonctives d'origine sous-séreuse. Plus souvent les formes sèches sont circonscrites, ou localisées, encore qu'à l'intervention l'envahissement des feuillets apparaisse contigu, diffus, s'opposant à l'exérèse complète, sauf lorsqu'on tente une pleuropneumectomie.

b) Les formes circonscrites donnent des tumeurs pariétales denses, limitées ou volumineuses. On tiendra compte dans le diagnostic du fait que l'angle de raccordement de ces tumeurs à la paroi signe leur origine pleurale. Toutefois les formes localisées des mésothéliomes diffus apparaissent souvent comme des tumeurs médiastinales arrondies, encore que de dimensions et de sièges variables. Devant une opacité unique le diagnostic ne pourra être établi que per-opératoirement ; devant des opacités multiples, on peut le suspecter avant la thoracotomie exploratrice, encore que le plus souvent ces formes soient méconnues, rares d'ailleurs, et considérées par certains comme correspondant au début des mésothéliomes diffus.

c) Certains aspects présentent un intérêt diagnostique particulier ; tel l'épaississement irrégulier et tomenteux des scissures, net en tomographie, et paraissant correspondre à l'infiltration tumorale des feuillets scissuraux, constatés sur les coupes plèvre-poumon.

La diminution de transparence pulmonaire non homogène, grillagée, avec parfois une infiltration nodulaire disséminée, permet de soupçonner le diagnostic ; cet aspect correspondant à la projection et à la diffusion des végétations pleurales. On peut observer une rétraction de l'hémithorax avec aspect rigide, encastré, immobile, mais seulement visible après évacuation de l'épanchement.

3/ Sur le plan anatomopathologique :

a) Les données proviennent de pièces opératoires, de prélèvements pratiqués en cours de thoracotomie, de ponction-biopsies, de constatations nécropsiques, enfin de l'étude cytologique de l'épanchement ponctionné. On peut ainsi distinguer les lésions inflammatoires, et les remaniements proprement tumoraux.

- Lésions inflammatoires : parfois le mésothélium est normal, à peine visible, comme discontinu, avec un tissu conjonctif sous-mésothélial oedématié, congestif, avec des infiltrats lymphoplasmocytaires discrets. Parfois au contraire, et c'est le cas le plus fréquent, les modifications sont accentuées ; mésothélium hyperplasique avec des cellules hypertrophiques, voire cubiques, ou encore en regard d'un mésothéliome inchangé, un tissu conjonctif sous-jacent, contenant de très nombreux éléments cellulaires, en particulier histiocytaïres rappelant les cellules mésothéliales superficielles. Le premier aspect correspond à une lésion inflammatoire récente, le second à une inflammation plus ancienne ; parfois encore l'hyperplasie mésothéliale est constituée de cellules très basophiles, franchement cubiques parfois aussi on aperçoit dans un chorion scléreux des amas de volumineuses cellules tassées les unes contre les autres, moins nettement histiocytaïres, mais n'emportant pas la conviction de la bénignité.

- Lésions tumorales : les classifications établies montrent d'emblée la diversité des morphologies des mésothéliomes et ainsi les difficultés du diagnostic histologique. La classification actuellement admise par la plupart des auteurs est en effet la suivante :

mésotéliomes à morphologie épithéliale :

massive

tubulo-glandulaire (adénoïde)

papillaire

mésotéliomes à morphologie fuso-cellulaire

mésotéliomes à morphologie complexe ou mixte :

vraie, avec composante ostéoïde possible

stroma-réactions pseudo tumorales

myxoïde

fibroblastique.

Le diagnostic histologique de mésotéliome malin est relativement facile dans les tumeurs à morphologie épithéliale, lorsque coexistent des aspects papillaires et tubuloglandulaires ou adénoïdes ; les formes tubuloglandulaires et massives sont moins éloquentes et évoquent aussi bien une métastase d'épithélioma.

Les mésotéliomes à morphologie fuso-cellulaire posent également un problème histogénétique ; les mésotéliomes mixtes enfin peuvent présenter deux types histologiques différents dont le diagnostic paraît relativement aisé à de LAJARTRE : cet auteur distingue en effet des tumeurs constituées d'éléments épithéliaux et conjonctifs manifestement néoplasiques et cytologiquement malins, avec des plages de transition entre les deux composantes ; des tumeurs à composante épithéliale assez caractéristique dispersée dans un tissu conjonctif abondant mais cytologiquement bénin, à tendance fibroblastique ou myxoïde : on peut alors se demander s'il s'agit d'une stroma-réaction pseudo-tumorale, ou d'une authentique composante conjonctive tumorale.

En pratique, le diagnostic de malignité est souvent facile à établir même sur un fragment biopsique de petites dimensions, devant une propagation tumorale superficielle en nappe à la place du mésothélium détruit, ou encore devant des travées, des tubes, des cellules tumorales isolées dans le chorion.

La biopsie pleurale à l'aiguille d'ABRAMS, d'intérêt supérieur à la pleuroscopie laquelle n'est pas toujours réalisable et ne peut être répétée à la demande, se complète actuellement de l'étude ultra-structurale, de l'étude histochimique du mésothéliome, et de l'examen cytologique de l'épanchement.

b) L'étude ultra-structurale a permis de préciser les aspects normaux, hyperplasiques et inflammatoires de la plèvre, et de décrire les caractères de la cellule mésothéliale maligne. En cas d'hyperplasie, l'élément cellulaire conserve ses caractéristiques essentielles : microvillosités plus ou moins abondantes selon l'activité cellulaire, membrane basale continue lorsque la cellule est au repos, fragmentée en cas d'hyperplasie ou de desquamation ; jonctions intercellulaires lâches augmentant la perméabilité du revêtement ; organite témoignant des potentialités sécrétoires ou macrophagiques de la cellule : appareil de Golgi, mitochondries, réticulum endoplasmique granuleux, présence de glycogène et de lipides, lysosomes, inconstants, parallèles à l'activité macrophagique.

Au niveau des cellules malignes, d'aspect voisin et de nature mésothéliale évidente, on va trouver les critères ultra-structuraux suivants :

- volumineux noyau à chromatine fine et dispersée, comportant de un à quatre nucléoles ronds, très denses, et des corps nucléaires filamenteux ou granulo-filamenteux ; un aspect histiocytaire, déjà apparent en microscopie

optique (BOUVIER, PAILLAS et CALVET) est encore plus net en examen ultra-structural, sous la forme de profondes incisures nucléaires ;

- témoins cytoplasmiques de l'activité cellulaire : mitochondries, ergastoplasme, glycogène, appareil de Golgi développé, actif, environné de vésicules à contenu de densité moyenne aux électrons ;

- filaments intracytoplasmiques, parfois groupés en faisceaux souvent périnucléaires ;

- membrane basale constante, en périphérie des lobules tumoraux, ou à la base des cellules en cas de prolifération en surface, continue et régulière le plus souvent, mais parfois interrompue :

- desmosomes morphologiquement normaux réalisant la faible cohésion des éléments mésothéliaux. Les cellules tumorales, peu jointives, sont séparées par des cavités, des espaces réguliers renfermant de nombreuses microvillosités, prédominant au pôle apical dans les zones tumorales superficielles, mais pouvant intéresser le pourtour de la cellule.

Il faut donc faire appel au maximum à des critères rigoureux afin d'éviter la confusion avec les hyperplasies mésothéliales atypiques ou avec des adénocarcinomes métastatiques (EVEN, et SORS). Les récentes techniques d'étude de l'épanchement pleural, du double point de vue cytologique et histochimique, apportent des renseignements diagnostiques supplémentaires.

4/ Epanchement pleural :

a) Son étude cytologique se fait sur des échantillons de liquide

prélevés, centrifugés immédiatement à 2 000 tours pendant 20 minutes afin d'éviter la cytolyse génératrice d'erreur. Le culot de centrifugation est étalé sur plusieurs lames fixées à l'air, à l'alcool-éther et au Spray-Cyte, colorées à l'hématoxyline de HARRIS SHORR, au May-Grünwald-Giemsa, et selon les indications fournies par l'examen de routine, Soudan III, PAS, Bleu Alcyan et d'autres colorants. La fixation se fait au Bouin Hollande, les biopsies sont incluses en paraffine, coupées en série et colorées par l'hématéine-éosine-safran (MARSAN, MINET, ROUJEAU 1971).

On retrouve ici les caractères cytologiques décrits plus haut à propos de l'examen anatomopathologique de biopsies ou de pièces opératoires, et dont l'identification est difficile, nous l'avons vu. Ces mésothéliomes primitifs de la plèvre peuvent être reconnus dans certains cas par un spécialiste familiarisé avec la morphologie des cellules mésothéliales atypiques, leur mode de groupement, et aussi leurs caractères cytochimiques que nous verrons plus loin. Car il s'agit d'éliminer les réactions mésothéliales qui accompagnent certaines décompensations cardiaques, les infarctus pulmonaires, les pleurésies à éosinophiles, un envahissement ou une métastase d'un cancer le plus souvent épithélial.

b) La caractérisation biochimique des épanchements pleuraux d'origine néoplasique en général, en cas de mésothéliome en particulier, repose actuellement sur la recherche et le dosage de l'acide hyaluronique, sur la détermination du glucose, sur l'examen électrophorétique des globulines, sur le test de fluorescence de la tétracycline.

- Recherche et dosage de l'acide hyaluronique dans l'épanchement pleural. C'est dorénavant une étape importante du diagnostic de mésothéliome pleural, entrevue dès 1940 par MEYER et CHAFFEE, puis par HARRINGTON en 1963, par HAVEZ en 1967, par DEGAND et collaborateurs en 1972.

La caractérisation électrophorétique de l'acide hyaluronique est

réalisée sur le liquide pleural traité par la cystéine 0,1 M pendant deux heures à 37°. Cette action limitée de l'agent de réduction permet dans le cas de liquides visqueux d'obtenir une chute importante de la viscosité, due à la libération de l'acide hyaluronique de complexes formés par lui avec des protéines et des glycoprotéines présentes dans le liquide pleural. En cas de liquide pleural non visqueux, la libération préalable de l'acide hyaluronique s'avère également indispensable.

L'examen de 81 épanchements pleuraux à répétition a donné 16 fois une caractérisation de l'acide hyaluronique : dans 9 de ces 16 cas, le diagnostic anatomopathologique confirme l'existence d'une tumeur pleurale primitive. Dans les sept autres cas, les critères radiologiques et cytologiques permettaient de suspecter fortement le mésothéliome, sans confirmation anatomopathologique. Sur 65 liquides pleuraux, un diagnostic anatomopathologique de mésothéliome fut établi chez cinq malades.

Dans trois de ces cas, l'examen électrophorétique ne put affirmer ni infirmer l'existence d'acide hyaluronique dans le liquide de ponction, il était négatif dans les deux autres cas. Pour déterminer les très faibles quantités de ce glycosamino-glycane qu'est l'acide hyaluronique, une méthode chromatographique a été mise au point, et appliquée par DEGAND et collaborateurs à 81 cas d'épanchement pleural à répétition dont l'origine néoplasique était suspectée cliniquement et radiologiquement. L'anatomopathologie a confirmé l'existence d'un mésothéliome dans 14 cas : 9 d'entre eux se caractérisaient par la présence d'acide hyaluronique dans le liquide pleural, démontrée par l'examen électrophorétique.

Dans les cinq autres cas, le fractionnement sur échangeur d'ions du liquide pleural dans trois cas, du protéolysat de biopsie tumorale dans un cas, a démontré la sécrétion d'acide hyaluronique. Un seul cas de mésothéliome de type fibreux ne renfermait pas d'acide hyaluronique décelable par les méthodes utilisées. L'électrophorèse permet de déceler un taux d'acide hyaluronique de 10 à 15 mg par litre ; les résultats sont suffisamment positifs

pour que cet examen prenne place systématiquement dans la recherche de l'identification d'une tumeur pleurale.

- Le dosage du glucose dans le liquide pleural est diversement apprécié dans la différenciation des épanchements tuberculeux et des épanchements néoplasiques. La valeur de ce dosage qui théoriquement donne des taux bas en cas de tuberculose pleurale, des taux élevés en cas de pleurésie maligne, est encore réduite par le fait que toutes les pleurésies cancéreuses ne se comportent pas de la même façon, mais diversement selon leur nature histologique.

Il apparaît donc que les moyens de diagnostic du mésothéliome diffèrent selon qu'il y a ou non épanchement pleural. Dans les formes pleurétiques, bien des auteurs admettent que le diagnostic peut reposer sur l'aspect cytologique des cellules tumorales, à condition de répéter cet examen et de discuter sévèrement les caractères morphologiques des cellules. Dans des cas de mésothéliome pleural avéré, le cytodagnostic n'est encore positif que dans 50 % des cas : il s'agit donc d'un élément d'orientation, insuffisant par lui-même pour affirmer ou rejeter le diagnostic.

La ponction-biopsie a ses limites, car les critères histologiques doivent avoir une grande rigueur dans le diagnostic de mésothéliome; or les fragments ainsi prélevés sont trop exigus pour permettre une étude anatomique suffisamment précise.

La ponction-biopsie sous pleuroscopie apporte déjà des renseignements endoscopiques utilisables, avec des aspects de végétations diffuses, envahissantes, peu vascularisées, peu hémorragiques très exubérantes, ce qui les distingue des formes secondaires.

La recherche de l'acide hyaluronique dans le liquide pleural assure de nouvelles possibilités diagnostiques; Dans les formes sans épanchement, il est indispensable de recourir à la thoracotomie exploratrice, qui donne une image macroscopique des lésions et permet des prélèvements biopsiques suffisants pour une étude histopathologique valable.

VII - TRAITEMENT

Le pronostic des mésothéliomes malins de la plèvre est assez sombre pour que l'attitude thérapeutique soit limitée. En effet, les formes localisées sont l'exception et elles seules permettraient un traitement chirurgical satisfaisant. L'exérèse est alors possible, relativement facile si la tumeur est pédiculée, difficile si elle est sessile, ou si elle envahit la paroi, ou le poumon.

La chirurgie des formes diffuses ne peut être considérée que comme palliative. L'intervention est avant tout exploratrice en permettant une biopsie large. Cependant la décortication pulmonaire, lorsqu'elle est possible, ou un simple talcage peuvent avoir de l'intérêt dans la mesure où un assèchement, évidemment temporaire, d'un épanchement intarissable est obtenu. Il est vraiment exceptionnel qu'une chirurgie à visées radicales soit possible : il faudrait pour cela que le mésothéliome ait une diffusion encore limitée, ou une forme tumorale pure : ce qui est l'exception. L'exérèse ne peut être qu'une pleuro-pneumonectomie élargie, avec péricardectomie et résection du diaphragme (trente cas collationnés par MERLIER) et LE BRIGAND à Marie-Lannelongue dans la littérature). La mortalité opératoire n'est pas excessive, les résultats immédiats sur les douleurs et sur l'état général sont parfois spectaculaires, mais les effets éloignés ne sont guère encourageants, et le pronostic vital ne paraît guère amélioré, compte tenu de la possibilité de mésothéliomes à évolution prolongée. Au Centre Chirurgical de Marie-Lannelongue, sur 46 malades dix ont survécu après l'intervention pendant plus de trois ans, soit une proportion de 20 %, mais six d'entre eux n'avaient eu qu'une thoracotomie exploratrice. Si la décortication est possible, le retour du poumon à la paroi, et l'arrêt du processus exsudatif, doivent être considérés comme des ré-

sultats positifs. Dans la série de DE LAJARTRE et collaborateurs, on relève : 16 décès, un an en moyenne après l'intervention.

Trois malades ont été perdus de vue, pour cinq autres les renseignements sont fragmentaires, puisqu'ils n'ont été suivis que de six à quinze mois après l'acte chirurgical. Mais des signes d'extension médiastinale dans trois de ces cas, la formation d'une ascite dans un autre, font présager une issue rapidement fatale. Sept malades sont encore en vie : trois d'entre eux, opérés depuis cinq à vingt mois, présentent une aggravation. Quatre malades sont stabilisés mais l'intervention ne remonte qu'à quelques mois.

Toutefois, lorsque l'exérèse chirurgicale a pu être pratiquée dans des conditions satisfaisantes; ce qui a été le cas sept fois, le temps de survie a paru sensiblement prolongé : 19 mois en moyenne pour cinq sujets actuellement décédés ; onze ans pour un homme opéré de tumeur pleurale isolée, et décédé dans un tableau de pachypleurite maligne diffuse ; vingt mois pour un malade présentant actuellement un envahissement médiastinal. Dans cette série on ne trouve aucun exemple de métastases viscérales ni d'extension à d'autres séreuses, péritonéale ou péricardique. La seule ascite observée n'a pas fait sa preuve cytologique de malignité.

Les autres méthodes sont peu encourageantes : l'injection d'isotopes radio-actifs, or ou chrome, dans la cavité pleurale s'est avérée si inefficace qu'elle est actuellement abandonnée; les injections d'antimitotiques dont le but est surtout d'espacer les ponctions évacuatrices et de retarder l'évolution de la prolifération, ne donnent que des résultats très inconstants.

Reste le recours à la cobalthérapie, qui semble actuellement possible, à condition de multiplier les filtres afin de préserver le parenchyme sous-jacent.

Le mésothéliome pleural justifie donc bien sa réputation de haute malignité, qu'il s'agisse de son évolution spontanée, qui peut toutefois être lente, ou des résultats des thérapeutiques qui lui sont opposées. C'est donc là une raison supplémentaire de mieux connaître ses formes inaugurales, afin que le diagnostic, et le traitement puissent être aussi précoces que possibles. La signification d'un pneumothorax spontané, chronique, récidivant, ne doit donc pas être perdue de vue et implique malgré sa rareté l'éventualité d'un mésothéliome malin de la plèvre, comme nos trois observations l'ont montré...

VIII - CONCLUSIONS

I. Trois observations de mésothéliome pleural certain ou très probable se manifestant initialement par un pneumothorax spontané récidivant ont été le point de départ d'une étude consacrée à ce type de tumeur, mais plus particulièrement sous l'angle de sa pathogénie d'une part, de son diagnostic positif et différentiel d'autre part. L'intérêt suscité par les mésothéliomes de la plèvre, considérés longtemps comme exceptionnels, s'accroît ces dernières années du fait de la relative multiplication des cas et de l'inconstance de la classique étiologie asbestosique.

II. La possible association d'un pneumothorax soit spontané, soit thérapeutique et de la constitution d'un mésothéliome de la plèvre soulève la question : la tumeur est-elle cause, ou conséquence, de l'épanchement gazeux, alors qu'il est bien établi qu'un épanchement séreux ou séro-hématique accompagne ou annonce de nombreux mésothéliomes de la plèvre. Des antécédents de collapsothérapie, la présence de cicatrices et de calcifications au niveau des lésions causales, le long délai observé, permettent de penser que les insufflations n'ont pas été étrangères à une action irritative cancérigène. Par contre, chez nos malades étant donné la lenteur d'évolution de ce type de tumeur, il apparaît que c'est bien la lésion qui, par compression, par effraction, est la responsable du pneumothorax spontané récidivant, au même titre que des épanchements liquidiens. De toute façon, sur le plan pratique tout pneumothorax récidivant doit donner l'alerte et faire rechercher une éventuelle tumeur, et en particulier un possible mésothéliome.

III. Divers moyens ont été mis en oeuvre pour préciser le diagnostic de mésothéliome pleural, à vrai dire encore bien délicat. L'anatomopathologie, du fait de la diversité des aspects histologiques de la tumeur, est loin d'être toujours décisive. L'examen cytologique du liquide pleural n'apporte de réponse positive exacte que dans 50 % des cas. L'étude chimique de l'épanchement donne des indications d'orientation. La radiologie, la tomographie, la pleuroscopie, contribuent à une meilleure identification de la nature de la tumeur.

IV. La précocité du diagnostic pourra sans doute améliorer le pronostic des mésothéliomes pleuraux, actuellement encore sombre. L'exérèse n'est possible que dans les rares cas de tumeur limitée ; la pleuro-pneumonectomie soulage le malade sans prolonger sensiblement la survie. Les antimitotiques n'ont qu'un effet inconstant. La cobalthérapie pourrait représenter un moyen intéressant à condition d'utiliser des foyers multiples et de protéger le parenchyme pulmonaire.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - BOUTIN C. , SUDAN N. , VARETTE Y. , FAVRE R. , PAYAN H.
CHARPIN J.

Identification des mésothéliomes pleuraux diffus. (A propos
de trois observations avec étude ultra-structurale)

Revue Fr. Maladies Respir. 1973, 1, p. 725-740.

- 2 - BOUVIER L. M. , PAILLAS J. , CALVET E.

Sur le diagnostic anatomopathologique des mésothéliomes pleu-
raux (Identification des mésothéliomes malins à différenciation
histiocytaire).

Journ. Fr. Méd. Chir. Thorac. janv. 1970, 24, p. 87-100

- 3 - BRUCE T. , DAHLSTROM G. , UGGLA L.

Squamous epithelial cancer of the pleura following extrapleural
pneumothorax for pulmonary tuberculosis.

Acta. Tub. Scand. 1960, 38, p. 261-266.

- 4 - CASTELAIN G. et C. , PRETET S. , KREIS B.

Cyodiagnostic des mésothéliomes pleuraux.

Presse Méd. 1er février 1969, 77, p. 197-199.

- 5 - CHRETIEN J. , DELOBEL J. , ANDRE J. , BIGNON J. , MODAI J.
BROUET G.

Mésothéliomes malins compliquant des séquelles de pneumothorax
thérapeutiques.

Journ. Fr. Méd. Chir. Thorac. 1968, 22, p. 383-407.

- 6 - CUNNINGHAM R. S.

The effect of chronic irritations on the morphology of the mesothe-
liomas.

Bull. John Hopkins Hosp. 1922, 23, p. 257

ibid. 1924, 25, p. 11

- 7 - DEGAND P., BOERSMA A., MUH J. P., TACQUET A. HAVEZ R.
Apport de la recherche et du dosage de l'acide hyaluronique
dans le diagnostic des mésothéliomes pleuraux.
Revue Tub. Pneumonoh 1972 36, p. 119-126.
- 8 - DESBORDES J., TAYOT J.
Réflexions sur l'effet cancérigène de l'amiante.
Poumon et coeur. 1968, 24, 607
- 9 - FUSSEL, RISMAN
1902, cité par VOOG, COUDERC et CABANEL
- 10 - HAVEZ R., TACQUET A.
Le diagnostic biochimique du mésothéliome pleural
Lille Médical, 1967, 12, 460.
- 11 - HEISE T. H., TRUDEAU F. B.
Primary pleural mesothelioma. A case with pneumothorax
and mediastinal hernia the first symptoms.
Am. Rev. Tub. 1927, 16, 92
- 12 - HUGUENIN - DUMITTAN S. A.
Les mésotheliomes pleuraux.
Schweiz. Med. Woch. 1968, 98, 215-227.
- 13 - JAGUEUX M., PIERON R., COSSET J. M.
Données actuelles sur les mésothéliomes malins.
Caractérisation histochimique de
Journal Français de Médecine et Chirurgie thoraciques,
1972, XXVI, 5.

- 14 - JUSTIN-BESANCON L. , BROUET G. , CHRETIEN J.

Pneumothorax au cours de deux cas de mésothéliome pleural.

Journ. Fr. Méd. Chir. Thorac. 1954, 8, 616.

- 15 - KOURILSKY R., KALMANSSON D. , VERLEY J. M. PIERON R.

Les mésothéliomes pleuraux (A propos de dix cas).

Coeur Méd. Intern. janv. 1966, 5, 51-68.

- 16 - LAGEZE P. , TOURAINE R. , DARRE R.

Le pneumothorax spontané dans les tumeurs intra-thoraciques.

Rev. Méd. Lyon 1957, 14, 1283.

- 17 - LAGEZE P.

Le pneumothorax spontané au cours des affections pulmonaires
aiguës et chroniques, tuberculose pulmonaire évolutive exceptée

Revue du Praticien 1959, 9, 2795.

- 18 - DE LAJARTRE M. , DE LAJARTRE A. Y. , MICHAUD J. L. , REMBEAUX A.

DUPON H. , MUSSINI J. , CORNET E.

Mésothéliomes pleuraux diffus (Etude préliminaire sur 31 cas opérés)

Revue Fr. Mal. Resp. 1973, 1, 697-710.

- 19 - LE BRIGAND H. , BASSET F. , MERLIER M. , RENAULT P. , SORS CH. ,

TURIAF J. , VERLEY J.

Les tumeurs de la plèvre.

Cahiers de Médecine 1971, 12, 447-464.

- 20 - LEMENAGER J. , RENARD Y.

Les mésothéliomes pleuraux.

Problème d'actualité : Leurs relations avec l'empoussiérage.

- 21 - MERLIER M. , LEBRIGAND H. , ROWCHAINZAMIR A. , VERLEY J.
 Quarante cinq tumeurs apparemment primitives de la plèvre.
 Journ. Fr. Méd.Chir.Thorac. 1964, 18, 245.
- 22 - MERLIER M.
 Tumeurs pleurales primitives.
 Presse Méd. 18 Oct. 1969, 77, 1505-1506.
- 23 - RIBET M. , MACQUET V. , LATREILLE J. P. , GOSSELIN B.
 Mésothéliofibrome pleural.
 Lille Méd. 1970, 15, 1076-1079.
- 24 - RUCKEY C. V. , MAC CORMACK J. M.
 The management of spontaneous pneumothorax.
 Thorax 1966, 21, 139
- 25 - SELIKOFF I. J.
 Relation between... ? to asbestos and mesothelioma.
 New England J. of. Mod. 1965, 272, 500.
- 26 - SENECHAL J.
 Hémopneumothorax spontané révélateur d'une tumeur maligne
 primitive de la plèvre.
 Thèse de Paris 1953.
- 27 - STOEBNER P. , MIECH G. , SENDEL A. , WITZ J. P.
 Notions d'ultrastructure pleurale. I. L'hyperplasie mésothéliale.
 II. Les mésothéliomes.
 Presse Méd. 27 mai 1970, 78, 1179-1184.
 ibid 24 juin 1970, 78, 1403-1408/

28 - TAYOT J. , DESBORDES J.

Mésothéliome pleural et asbestose.

Journal français de médecine et chirurgie thoracique.

1966, 20, 757.

29 - TURIAF J. , BASSET F. , BATTESTI J. P. , CALVET J. M.

Le rôle de l'asbestose dans la provocation des tumeurs malignes diffuses de la plèvre "mésothéliome pleural".

Presse méd. 22 sept. 1965, 73, 2199-2204.

30 - VOOGD R. , COUDERC P. , CABANEL C.

Mésothéliome pleural, étiologie exceptionnelle du pneumothorax spontané.

Journ. Fr. Méd. Chir. Thorac. 1967 21, 449-461.

31 - WAGNER J. C.

Epidemiology of asbestos cancers.

Brit. Méd. Bull. 971, 27, 71.

TABLE DES MATIERES

	pages
I INTRODUCTION	1
II OBSERVATIONS	5
III ETIOLOGIE	22
IV CLINIQUE	26
V PATHOGENIE	30
VI DIAGNOSTIC	38
VII TRAITEMENT	49
VIII CONCLUSIONS	53
BIBLIOGRAPHIE	I

